

1. W2189-02

POROUS CELLULOSE PARTICLE**Publication number:** JP1272643**Publication date:** 1989-10-31**Inventor:** YAGINUMA YOSHIHITO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:**

- international: C08B1/00; C08J9/26; C08J9/28; C08L1/02; C08B1/00;
C08J9/00; C08L1/00; (IPC1-7): C08B1/00; C08J9/26;
C08L1/02

- european:**Application number:** JP19880101288 19880426**Priority number(s):** JP19880101288 19880426[Report a data error here](#)**Abstract of JP1272643**

PURPOSE:To provide the subject particle having a fine-pore structure, high porosity and a specific particle size distribution, exhibiting excellent self-flowability and compression moldability, etc., and suitable as an adsorptive carrier for insoluble fine particle component of foods or pharmaceuticals, an assistant for compression molding, etc. **CONSTITUTION:**The objective particle has a type-I crystal form and fine pores having a diameter of $\geq 0.1 \mu\text{m}$ and a porosity of $\geq 20\%$ and contains $\geq 90\text{wt.}\%$ of fraction finer than 350mesh.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-272643

⑤ Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 平成1年(1989)10月31日
C 08 J 9/26	CEP	8517-4F	
C 08 B 1/00		7330-4C	
C 08 L 1/02	LA E	7731-4J	審査請求 未請求 請求項の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 多孔性セルロース粒子

⑯ 特 願 昭63-101288

⑰ 出 願 昭63(1988)4月26日

⑱ 発 明 者 柳 沼 義 仁 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑲ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

明 細 書

1. 発明の名称

多孔性セルロース粒子

2. 特許請求の範囲

(1) 結晶形がⅠ型であり、直径が0.1 μ m以上で気孔率が20%以上の細孔を有し、かつ、350メツシュ以上の留分が90重量%以上であることを特徴とする多孔性セルロース粒子

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は多孔性セルロース粒子に関するものであり、さらに詳しくは、従来のものにはない発達した細孔構造と高い気孔率を有し、かつ、350メツシュ以上の留分が90重量%以上である多孔性セルロース粒子に関するものである。本物質は食品、医薬品の不溶性微粒子成分の吸着担持体や圧縮成形助剤などに利用される。

(従来の技術)

多孔性のセルロース粒子は従来、ゲル濾過剤、セルロース性イオン交換体の原料、アフィニティ

ークロマトグラフィー用担体、高分子担体、化粧品添加剤等として種々の分野で使用されている。その製造方法としては例えばビスコースを凝固再生浴中に粒状で落下させて凝固再生を行なわせることにより16~170メツシュの多孔性再生セルロース粒子を得る方法(特開昭48-60753号)や、アンモニア性水酸化銅溶液にセルロースを溶解し、乳化剤を含むベンゼン中に滴下してセルロース溶液を分散後、再生浴にこれを投入してセルロース小球を得る方法(特公昭52-11237号)、三酢酸セルロースの球状粒子をケン化することにより多孔性セルロース球状粒子を得る方法(特公昭63-12099号)などが開示されている。しかしそれらはクロマトグラフィー用担体として用いられるため製品は湿潤した状態であり、乾燥すると収縮を起こして細孔構造及び十分な気孔容積を維持することができない。またそれらはセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行つてゐるがために、その結晶形はⅡ型となつてゐる。

乾燥状態の多孔性セルロース粒子としては特公昭57-45254号に、水不混和性液体中のビスコース懸濁液を加熱することにより固化し、次いで酸分解して球状セルロース粒子を得る方法が示されており、その中に「約30%以下の気孔率を有する粒子は寸法安定性であり、乾燥できる」との記載があるが、使用目的に適応しないため具体的な記述は示されていない。これとても溶解・再生操作を行つているから製品の結晶形はⅡ型である。

セルロースの結晶形としてはⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型などが知られておりその中でも特にⅠ型は、「天然セルロース」、Ⅱ型は「再生セルロース」と呼ばれている。天然セルロースは古来、植物繊維として食用に供しており、又、現在では液状食品の分散安定剤や医薬品の賦形剤として広く使用されており、再生セルロースは服飾材料であるレーヨン糸やキュブラ糸、前出のクロマトグラフィー用担体としての球状粒子として使用されている。Ⅰ型とⅡ型では使用分野が異なっており、結晶形

ることを特徴とする多孔性セルロース粒子に関するものである。以下、本発明について詳細に説明する。

本発明による多孔性セルロース粒子の結晶形はⅠ型であり、ラミー、コットンリンター、木材パルプ等の天然セルロースと同じ結晶構造を有している。さらに本発明による多孔性セルロース粒子は後述する微粒子状天然セルロースの単位粒子が互いにかみ合ったような集合体からなり、その形状は球状、長球状、あるいは多面体状を呈しており、直径0.1 μ m以上、気孔率20%以上の発達した細孔構造を有している。該細孔構造が直径が0.1 μ m以下、もしくは気孔率が20%以下の場合、本発明の目的とする効果を発現し得ず、両条件を満たしてはじめてその機能を発揮し得るものである。両条件は規定した値以上であればいくらでもよいが、その上限値は使用目的に応じて定まるべきもので、必要とされる構造的な強度に準じるものである。

また本発明による多孔性セルロース粒子はその

の違いは使用目的により留意すべきである。今まで知られている多孔性セルロース粒子は全てⅡ型の結晶構造を有するものであつた。

(本発明が解決しようとする問題点)

本発明者は従来のものとは異なる、発達した細孔構造を有し、かつ、十分な気孔容積を有する、乾燥状態で多孔質の天然セルロース粒子を得るために鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達したものである。本発明の目的は新規な多孔性セルロース粒子を提供することにある。

従来知られている多孔性セルロース粒子は前述の通り、いずれもセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行つているがためにその結晶形はⅡ型となつており、また乾燥状態における細孔構造は未熟なものであり、その気孔率も小さいものばかりであつた。

(問題を解決するための手段)

本発明は、結晶形がⅠ型であり、直径が0.1 μ m以上で気孔率が20%以上の細孔を有し、かつ、350メツシュ以上の留分が90重量%以上であ

粒度分布が350メツシュ以上の留分が90重量%以上でなければならない。粒子の大きさが350メツシュ以下では多孔性粒子としての実用的な構造強度の点からみて本発明のような発達した細孔径と充分なる気孔率を有することが困難であり、例えば吸着担持体としての充分な機能が發揮し得ず、結局350メツシュ以上の留分が90重量%以下では粉全体としての機能が損われてしまう。

本発明の多孔性セルロース粒子は例えば以下の方法により製造されるが、これらの方法に限定されるものではない。

本発明の多孔性セルロース粒子は後述する微粒子状天然セルロースを、水に対して不溶性もしくは難溶性の有機溶媒可溶の結晶性物質などの第2成分と混合し、これを水もしくは水溶性有機溶媒で抽出・除去することによつて得られる。造粒には各種の造粒方法、つまり押出し造粒、転動造粒、高速攪拌造粒、流動層造粒、解砕造粒、噴霧乾燥造粒等を用いて行う。第3成分の除去にはその種

類に応じてアセトン、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール等を用いる。第3成分としては、造粒・乾燥後に容易に除去可能な物質が用いられる。第3成分の条件は造粒・乾燥後に容易に除去可能な物質であることだから、前述した水に対して不溶性もしくは難溶性の有機溶媒可溶の結晶性物質以外に、ワックス類やHLB値の低い界面活性剤、昇華性物質の使用が可能である。そのような第3成分を使用した場合には当然のことながらその除去操作には適当なものを選ばなくてはならず、ケース・バイ・ケースで有機溶媒、抽出方法、昇華方法を選択しなければならない。例えばエトキシベンズアミド、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、アミノ安息香酸、安息香酸、サリチル酸、バルビタール、フェナセチン、サリチルアミド、などが好例としてあげられる。製品の物性（細孔直径、気孔率、粒分布等）は第3成分の配合量や粒子径、及び造粒条件の調節により自由に制御し得るものであるが、その配合量は微粒子状天然セルロースに対して400重量%

ルPH-101」を原料の微粒子状天然セルロースとして用いると圧縮成形性の点で特に良い結果をもたらす。

（発明の効果）

本発明によつて得られる多孔性セルロース粒子は今までに知られていない細孔構造及び気孔率を有する天然セルロース粒子であり、造粒されているがために粉体としての自流動性に優れている。他の粉体と混合するような場合、その混合粉体の流動性が向上し、例えば医薬品製剤の処方に組み入れた場合、直接粉末圧縮法にて錠剤を製するのにも有利となる。また、細孔構造を有するがために、直接粉末圧縮法における添加剤として必要な性質である圧縮成形性にも優れている。

本発明品は天然セルロースであるため、食用に自由に供し得、また化学的に不活性であるから医薬品製剤の安定化にも寄与する。

もともとセルロース粉末はある程度の保水性を有するが、本発明による多孔性セルロース粒子もまた高い保水性を有するため、水溶液や油脂等の

程度で限界となる。（それ以上の添加は粒子の形状を維持できない。）

また、気孔率及び細孔直径の小さいものを得る場合には、第3成分を用いることなく水溶性有機溶媒の使用による造粒にて目的を達することも可能である。

ここで、微粒子状天然セルロースとは、ラミー、コットンリンター、木材パルプ等の天然セルロース（セルロースI型の結晶構造を有する。）を化学処理（酸加水分解もしくはアルカリ酸分解）および、もしくは機械的処理（粉砕、摩砕等）を施すことにより製造され、例えば木材パルプを2.4規定塩酸水溶液中で100℃、20分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を濾過・洗浄したもののことで、乾燥、未乾燥の別を問わない。単位粒子は棒状の形態を有するが、その長軸は最大で250 μ m程度で平均すると45 μ m程度のものが多孔質セルロース粒子の中間原料として適当である。市販のセルロース粉末の使用も可能で、例えば旭化成工業製微結晶セルロース「アビセ

液状物質の吸着担体としても有用である。また従来の吸着担体にはなかつた大きな孔を有しているため、不溶性の固体微粒子を担持することができる。この性質は徐放性製剤の核物質、機能性食品等に用いられる固体の担持体、フレーバー保持のための固体香料の担体等に用いられ、しかも細孔構造の特性でもある毛管現象により被担持体分散液がすみやかに吸収・担持されるため取り扱い性にも優れている。

その他に本発明による多孔性セルロース粒子は水溶液中においてもその形状を維持し得るので、細胞培養のキャリアや固定化酵素の担体としても使用することが可能である。

実施例に先立ち、製品粒子の物性評価法及び錠剤物性の測定方法について説明する。

<平均粒子径（ μ m）>

柳本製作所製ロータツプ式篩振選機により、JIS標準篩を用いて試料50gを30分間篩分し、累積50重量%の粒度を平均粒子径とする。

<細孔直径（ μ m）及び気孔率（%）>

島津製作所製ポアサイダー9300を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求めた。気孔率(ϵ)は粒子内水銀侵入体積(v_p ; cm^3/g)とセルロースの比容積(v_c ; cm^3/g)より計算した。

$$\epsilon(\%) = \frac{v_p}{v_c + v_p} \times 100$$

<結晶形>

X線デイクラクトメーターによりX線回折を行い、その解析パターンにより判定。

<錠剤硬度(kg)>

フロイント産業製シュロインガー硬度計で錠剤の径方向に荷重を加え、破壊した時の荷重で表わす。繰返し数は10で、その平均値をとる。

<錠剤重量バラツキ(%)>

錠剤10錠をそれぞれ精秤し、変動係数を求める。

(実施例)

実施例1

市販微結晶セルロース「アビスルPH-101」

実施例3

市販DPバルブを切断し、10%塩酸水溶液中で105℃で20分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を中和、洗浄、濾過・脱水したウエットケーキ1kg(乾燥減量40重量%)をアセトン2ℓで再分散し、再び濾過・脱水した。このアセトン置換したウエットケーキを前出の高速混合造粒機にて攪拌羽根の回転速度600rpmで1分間、解砕・造粒した。この24メツシユ以下の留分を50℃で12時間乾燥して球状試料Fを得た。試料Fの物性を第2表に示す。

実施例4

再分散に用いるアセトンの量を1ℓとし、その他は実施例3と同様にして球状試料Gを得た。試料Gの物性を第2表に示す。

実施例5

再分散に用いる溶媒をイソプロピルアルコールとし、又、篩の篩目を16メツシユとしその他は実施例3と同様にして多面体状試料Hを得た。試料Hの物性を第2表に示す。

(旭化成工業製)と細川鉄工所製バンタムミル・AP-B型(使用スクリーン径2mm)で微粉砕した局方アセトアミノフェン(保栄薬工製)を第1表に示すような混合比率で計500gを五橋製作所製高速混合造粒機NSK250型に仕込み、攪拌羽根の回転速度500rpmで1分間回転させることによりよく混合し、次いで結合液を添加し、添加終了後2分間の造粒を行った。結合液としては純水を230~250g逐次添加した。これを50℃で12時間乾燥後、粗大粒子として12メツシユ以上の留分を切りすてた後アセトアミノフェンをソックスレー抽出器を用いて20時間アセトン抽出した。これを再び50℃で12時間乾燥して球状試料A、B、Cを得た。各々の物性を第2表に示す。

実施例2

結合液として50重量%エタノール水溶液245~255gを用い、その他は実施例1と同様にして球状試料D、Eを得た。各々の物性を第2表に示す。

比較例1

前出の「アビスルPH-101」500gを前出の高速混合造粒機に仕込み、攪拌羽根の回転速度500rpmで純水を450g添加後1分間造粒を行い、これを50℃で12時間乾燥し、その内の12メツシユ以上の留分を切りすて球状試料Iを得た。試料Iの物性を第2表に示す。

比較例2

前出の「アビスルPH-101」の350メツシユ以上の留分を試料Jとした。試料Jの物性を第2表に示す。

第2表を見るとわかるように、第3成分を用いて造粒した試料A~Eは350メツシユ以上の留分が91重量%以上でかつ細孔直径0.1μm以上、気孔率は30%以上であつた。また第3成分を用いずとも実質的には水溶性有機溶媒水溶液にて造粒した試料F~Hは350メツシユ以上の留分が94重量%以上で細孔直径が0.1μm以上、気孔率20%以上であつた。しかし原料として用いた「アビスルPH-101」の350メツシユ以上

の留分である試料 J や水のみで造粒した試料 I は細孔直径及び気孔率は測定できなかった。本測定に用いた機器の細孔直径の検出限界は $0.02 \mu\text{m}$ 程度であるので、試料 I 及 J の細孔直径は $0.02 \mu\text{m}$ 以下であると判断される。

以上のように、実施例に示したような操作を行うことで今までにその存在が知られていなかった、結晶形が I であり、細孔直径が $0.1 \mu\text{m}$ 以上、気孔率が 20% 以上で、かつ、350 メツシュ以上の留分が 90 重量% 以上であるという新規な多孔性セルロース粒子を得ることができた。

以下余白

第 1 表

	試料名	アセトアミノ フェンの 混合比率(%)	結合液
実施例 1	A	75	水
	B	70	水
	C	50	水
実施例 2	D	50	50% エタノール
	E	30	50% エタノール
比較例 1	I	0	水

第 2 表

試料名	+350 μ (%)	平均 粒径 (μm)	細孔直径 (μm)			気孔率 (%)	結晶 形
			最小	最大	モード		
A	94	630	0.2	20	8.5	88	I
B	100	186	0.2	12	2.0	71	I
C	96	203	0.1	7	3.2	30	I
D	91	174	0.15	10	4.5	44	I
E	95	266	0.1	8	1.0	41	I
F	95	132	0.5	13	1.3	31	I
G	94	302	0.3	7	1.0	20	I
H	100	480	0.1	8	1.2	42	I
I	100	345	0.02 以下			0	I
J	100	65	測定不可 0.02 以下			0	I

以下、使用例により本発明の効果を説明する。

使用例 1

試料 D、F を各々 70 g と乳糖 (DMV 製、100 メツシュ) 280 g をポリ袋中にて 3 分間混合した後、局方ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業製) 1.75 g 加え、更に 30 秒間混

合したものを、菊水製作所製 RT-S-9 型ロータリー打錠機で $8 \text{ mm } \phi$ 、12 R の枠を用いて回転速度 25 rpm で打錠成形し、重量 200 mg 錠を得た。その結果を第 3 表に示す。

比較使用例 1

前出の「アビセル PH-101」を試料 K とし、使用例 1 と同様にして打錠成形した。結果を第 3 表に示す。

比較使用例 2

市販微結晶セルロース「アビセル PH-301」(旭化成工業製) を使用例 1 と同様にして打錠成形した。結果を第 3 表に示す。

以下余白

第3表

	試料名	成形圧 (kgf/cm ²)	重量 バラツキ (%)	硬 度 (kg)
使用例1	D	500	1.31	3.5
		1000	1.26	6.9
		1500	1.03	8.5
	F	500	0.31	2.9
		1000	0.36	5.8
		1500	0.48	7.9
比較 使用例1	K	500	0.47	4.9
		1000	0.64	8.7
		1500	0.57	11.4
比較 使用例2	L	500	0.45	2.2
		1000	0.47	5.2
		1500	0.39	7.2

第3表を見ると、試料D、Fを用いた錠剤の硬度は各成形圧における試料K、Lのそれと比較すると、Kよりは低いもののLよりは高いことがわかる。又、重量バラツキは混合粉体の打錠機の投入の充填性の尺度となる値で、一般的には混合粉

体の流動性を示す値でもあるが、試料FはK、Lよりその値が低い。

つまり本発明による多孔性セルロース粒子は医薬品製剤等の直接打錠用の圧縮成形助剤としての優秀な性質を有している。

使用例2

直径10 μ m以下の真球状ナイロン粒子(12ナイロンパウダー)1gを界面活性剤ツィーン80(片山化学工業製)を少量用いて純水24g中に分散させた。このナイロン粒子分散液に試料Dを10g加え、軽く混合した後、80℃で5時間乾燥させたところ、加えたナイロン粒子の97%が試料Dに担持された。

この結果から本発明物質が不溶性固体微粒子の担持体として有効であることがわかる。

特許出願人 旭化成工業株式会社

手続補正書(自発)

昭和63年 6月16日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第101288号

2. 発明の名称

多孔性セルロース粒子

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(003) 旭化成工業株式会社

代表取締役社長 世古真臣



4. 補正の対象

明細書全文

5. 補正の内容

別紙の通り。



全文訂正明細書

1. 発明の名称

多孔性セルロース粒子

2. 特許請求の範囲

(1) 結晶形がI型であり、直径が0.1 μ m以上で気孔率が20%以上の細孔を有し、かつ、350メッシュ以上の留分が90重量%以上であることを特徴とする多孔性セルロース粒子

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は多孔性セルロース粒子に関するものであり、さらに詳しくは、従来のものにはない発達した細孔構造と高い気孔率を有し、かつ、350メッシュ以上の留分が90重量%以上である多孔性セルロース粒子に関するものである。本物質は食品、医薬品の不溶性微粒子成分の吸着担持体や圧縮成形助剤などに利用される。

(従来の技術)

多孔性のセルロース粒子は従来、ゲル濾過剤、セルロース性イオン交換体の原料、アフィニティ

ークロマトグラフィー用担体、高分子担体、化粧品添加剤等として種々の分野で使用されている。その製造方法としては例えばビスコースを凝固再生浴中に粒状で落下させて凝固再生を行なわせることにより16~170メッシュの多孔性再生セルロース粒子を得る方法(特開昭48-60753号)や、アンモニア性水酸化銅溶液にセルロースを溶解し、乳化剤を含むベンゼン中に滴下してセルロース溶液を分散後、再生浴にこれを投入してセルロース小球を得る方法(特公昭52-11237号)、三酢酸セルロースの球状粒子をケン化することにより多孔性セルロース球状粒子を得る方法(特公昭63-12099号)などが開示されている。しかしそれらはクロマトグラフィー用担体として用いられるため製品は湿潤した状態であり、乾燥すると収縮を起こして細孔構造及び充分な気孔容積を維持することができない。またそれらはセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行っているがために、その結晶形はⅡ型となっている。

の違いは使用目的により留意すべきである。今まで知られている多孔性セルロース粒子は全てⅡ型の結晶構造を有するものであった。

(本発明が解決しようとする問題点)

本発明者は従来のものとは異なる、発達した細孔構造を有し、かつ、充分な気孔容積を有する、乾燥状態で多孔質の天然セルロース粒子を得るために鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達したものである。本発明の目的は新規な多孔性セルロース粒子を提供することにある。

従来知られている多孔性セルロース粒子は前述の通り、いずれもセルロースもしくはセルロース誘導体の溶解・再生操作を行っているがためにその結晶形はⅡ型となっており、また乾燥状態における細孔構造は未熟なものであり、その気孔率も小さいものばかりであった。

(問題を解決するための手段)

本発明は、結晶形がⅠ型であり、直径が $0.1\mu\text{m}$ 以上で気孔率が20%以上の細孔を有し、かつ、350メッシュ以上の留分が90重量%以上であ

乾燥状態の多孔性セルロース粒子としては特公昭57-45254号に、水不混和性液体中のビスコース懸濁液を加熱することにより固化し、次いで酸分解して球状セルロース粒子を得る方法が示されており、その中に「約30%以下の気孔率を有する粒子は寸法安定性であり、乾燥できる」との記載があるが、使用目的に適応しないため具体的な記述は示されていない。これとても溶解・再生操作を行っているから製品の結晶形はⅡ型である。

セルロースの結晶形としてはⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型などが知られておりその中でも特にⅠ型は、「天然セルロース」、Ⅱ型は「再生セルロース」と呼ばれている。天然セルロースは古来、植物繊維として食用に供しており、又、現在では液状食品の分散安定剤や医薬品の賦形剤として広く使用されており、再生セルロースは服飾材料であるレーヨン糸やキュブラ糸、前出のクロマトグラフィー用担体としての球状粒子として使用されている。Ⅰ型とⅡ型では使用分野が異なっており、結晶形

ることを特徴とする多孔性セルロース粒子に関するものである。以下、本発明について詳細に説明する。

本発明による多孔性セルロース粒子の結晶形はⅠ型であり、ラミー、コットンリントー、木材パルプ等の天然セルロースと同じ結晶構造を有している。さらに本発明による多孔性セルロース粒子は後述する微粒子状天然セルロースの単位粒子が互いにかみ合ったような集合体からなり、その形状は球状、長球状、あるいは多面体状を呈しており、直径 $0.1\mu\text{m}$ 以上、気孔率20%以上の発達した細孔構造を有している。該細孔構造が直径が $0.1\mu\text{m}$ 以下、もしくは気孔率が20%以下の場合、本発明の目的とする効果を発現し得ず、両条件を満たしてはじめてその機能を発揮し得るものである。両条件は規定した値以上であればいくらでもよいが、その上限値は使用目的に応じて定まるべきもので、必要とされる構造的な強度に準じるものである。

また本発明による多孔性セルロース粒子はその

粒度分布が350メッシュ以上の留分が90重量%以上でなければならない。粒子の大きさが350メッシュ以下では多孔性粒子としての実用的な構造強度の点からみて本発明のような発達した細孔径と充分なる気孔率を有することが困難であり、例えば吸着担持体としての充分な機能が發揮し得ず、結局350メッシュ以上の留分が90重量%以下では粉全体としての機能が損われてしまう。

本発明の多孔性セルロース粒子は例えば以下の方法により製造されるが、これらの方法に限定されるものではない。

本発明の多孔性セルロース粒子は後述する微粒子状天然セルロースを、水に対して不溶性もしくは難溶性の有機溶媒可溶の結晶性物質などの第3成分と混合し、これを水もしくは水溶性有機溶媒の水溶液を用いて造粒、乾燥した後、第3成分を有機溶媒で抽出・除去することによって得られる。造粒には各種の造粒方法、つまり押し造粒、転動造粒、高速攪拌造粒、流動層造粒、解砕造粒、

噴霧乾燥造粒等を用いて行う。第3成分の除去にはその種類に応じてアセトン、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール等を用いる。第3成分としては、造粒・乾燥後に容易に除去が可能な物質が用いられる。第3成分の条件は造粒・乾燥後に容易に除去可能な物質であることだから、前述した水に対して不溶性もしくは難溶性の有機溶媒可溶の結晶性物質以外に、ワックス類やHLB値の低い界面活性剤、昇華性物質の使用が可能である。そのような第3成分を使用した場合には当然のことながらその除去操作には適当なものを選ぶなくてはならず、ケース・バイ・ケースで有機溶媒、抽出方法、昇華方法を選択しなければならない。例えばエトキシベンズアミド、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、アミノ安息香酸、安息香酸、サリチル酸、バルビタール、フェナセチン、サリチルアミド、などが好例としてあげられる。製品の物性（細孔直径、気孔率、粒度分布等）は第3成分の配合量や粒子径、及び造粒条件の調節により自由に制御し得るものであるが、

その配合量は微粒子状天然セルロースに対して400重量%程度で限界となる。（それ以上の添加は粒子の形状を維持できない。）

また、気孔率及び細孔直径の小さいものを得る場合には、第3成分を用いることなく水溶性有機溶媒の使用による造粒にて目的を達することも可能である。

ここで、微粒子状天然セルロースとは、ラミー、コットンリンター、木材パルプ等の天然セルロース（セルロースI型の結晶構造を有する。）を化学処理（酸加水分解もしくはアルカリ酸分解）および、もしくは機械的処理（粉碎、摩砕等）を施すことにより製造され、例えば木材パルプを2.4規定塩酸水溶液中で100℃、20分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を濾過・洗浄したもののことで、乾燥、未乾燥の別を問わない。単位粒子は棒状の形態を有するが、その長軸は最大で250 μ m程度で平均すると45 μ m程度のものが多孔質セルロース粒子の中間原料として適当である。市販のセルロース粉末の使用も可能で、

例えば旭化成工業製微結晶セルロース「アビセルPH-101」を原料の微粒子状天然セルロースとして用いると圧縮成形性の点で特に良い結果をもたらす。

（発明の効果）

本発明によって得られる多孔性セルロース粒子は今までに知られていない細孔構造及び気孔率を有する天然セルロース粒子であり、造粒されているがために粉体としての自流動性に優れている。他の粉体と混合するような場合、その混合粉体の流動性が向上し、例えば医薬品製剤の処方に組み入れた場合、直接粉末圧縮法にて錠剤を製するのにも有利となる。また、細孔構造を有するがために、直接粉末圧縮法における添加剤として必要な性質である圧縮成形性にも優れている。

本発明品は天然セルロースであるため、食用に自由に供し得、また化学的に不活性であるから医薬品製剤の安定化にも寄与する。

もともとセルロース粉末はある程度の保水性を有するが、本発明による多孔性セルロース粒子も

また高い保水性を有するため、水溶液や油脂等の液状物質の吸着担体としても有用である。また従来の吸着担体にはなかった大きな孔を有しているため、不溶性の固体微粒子を担持することができる。この性質は徐放性製剤の核物質、機能性食品等に用いられる固体の担持体、フレーバー保持のための固体香料の担体等に用いられ、しかも細孔構造の特性でもある毛管現象により被担持体分散液がすみやかに吸収・担持されるため取り扱い性にも優れている。

その他に本発明による多孔性セルロース粒子は水溶液中においてもその形状を維持し得るので、細胞培養のキャリアや固定化酵素の担体としても使用することが可能である。

実施例に先立ち、製品粒子の物性評価法及び錠剤物性の測定方法について説明する。

<平均粒子径 (μm)>

御本製作所製ロータップ式篩振盪機により、JIS標準篩を用いて試料50gを30分間篩分し、累積50重量%の粒度を平均粒子径とする。

市販微結晶セルロース「アビセルPH-101」(旭化成工業製)と細川鉄工所製バンタムミル・AP-B型(使用スクリーン径2mm)で微粉砕した局方アセトアミノフェン(保栄薬工製)を第1表に示すような混合比率で計500gを五橋製作所製高速混合造粒機NSK250型に仕込み、攪拌羽根の回転速度500rpmで1分間回転させることによりよく混合し、次いで結合液を添加し、添加終了後2分間の造粒を行った。結合液としては純水を230~250g逐次添加した。これを50℃で12時間乾燥後、粗大粒子として12メッシュ以上の留分を切りすてた後アセトアミノフェンをソックスレー抽出器を用いて20時間アセトン抽出した。これを再び50℃で12時間乾燥して球状試料A、B、Cを得た。各々の物性を第2表に示す。

実施例2

結合液として50重量%エタノール水溶液245~255gを用い、その他は実施例1と同様にし球状試料D、Eを得た。各々の物性を第2表に

<細孔直径 (μm) 及び気孔率 (%)>

島津製作所ポアサイザー9300を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求めた。気孔率(ϵ)は粒子内水銀侵入体積(v_v ; cm^3/g)とセルロースの比容積(v_c ; cm^3/g)より計算した。

$$\epsilon(\%) = \frac{v_v}{v_c + v_v} \times 100$$

<結晶形>

X線ディフラクトメーターによりX線回折を行い、その解析パターンにより判定。

<錠剤硬度 (kg)>

フロイント産業製シュロインガー硬度計で錠剤の径方向に荷重を加え、破壊した時の荷重で表わす。繰り返し数は10で、その平均値をとる。

<錠剤重量バラツキ (%)>

錠剤10錠をそれぞれ精秤し、変動係数を求める。

(実施例)

実施例1

示す。

実施例3

市販DPバルブを切断し、10%塩酸水溶液中で105℃で20分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を中和、洗浄、濾過・脱水したウェットケーキ1kg(乾燥減量40重量%)をアセトン2ℓで再分散し、再び濾過・脱水した。このアセトン置換したウェットケーキを前出の高速混合造粒機にて攪拌羽根の回転速度600rpmで1分間、解砕・造粒した。この24メッシュ以下の留分を50℃で12時間乾燥して球状試料Fを得た。試料Fの物性を第2表に示す。

実施例4

再分散に用いるアセトンの量を1ℓとし、その他は実施例3と同様にし球状試料Gを得た。試料Gの物性を第2表に示す。

実施例5

再分散に用いる溶媒をイソプロピルアルコールとし、又、篩の篩目を16メッシュとしその他は実施例3と同様にし多面体状試料Hを得た。試

料Hの物性を第2表に示す。

比較例1

前出の「アビセルPH-101」500gを前出の高速混合造粒機に仕込み、攪拌羽根の回転速度500rpmで純水を450g添加後1分間造粒を行い、これを50℃で12時間乾燥し、その内の12メッシュ以上の留分を切りすて球状試料Iを得た。試料Iの物性を第2表に示す。

比較例2

前出の「アビセルPH-101」の350メッシュ以上の留分を試料Jとした。試料Jの物性を第2表に示す。

第2表を見るとわかるように、第3成分を用いて造粒した試料A～Eは350メッシュ以上の留分が91重量%以上でかつ細孔直径0.1μm以上、気孔率は30%以上であった。また第3成分を用いずとも実質的には水溶性有機溶媒水溶液にて造粒した試料F～Hは350メッシュ以上の留分が94重量%以上で細孔直径が0.1μm以上、気孔率20%以上であった。しかし原料として用いた

「アビセルPH-101」の350メッシュ以上の留分である試料Jや水のみで造粒した試料Iは細孔直径及び気孔率は測定できなかった。本測定に用いた機器の細孔直径の検出限界は0.02μm程度であるので、試料I及Jの細孔直径は0.02μm以下であると判断される。

以上のように、実施例に示したような操作を行うことで今までにその存在が知られていなかった、結晶形がIであり、細孔直径が0.1μm以上、気孔率が20%以上で、かつ、350メッシュ以上の留分が90重量%以上であるという新規な多孔性セルロース粒子を得ることができた。

以下余白

第1表

	試料名	アセトアミノフェンの混合比率(%)	結合液
実施例1	A	75	水
	B	70	水
	C	50	水
実施例2	D	50	50% エタノール
	E	30	50% エタノール
比較例1	I	0	水

第2表

試料名	+350# (%)	平均 粒径 (μm)	細孔直径(μm)			気孔率 (%)	結晶形
			最小	最大	モード		
A	94	630	0.2	20	8.5	88	I
B	100	186	0.2	12	2.0	71	I
C	96	203	0.1	7	3.2	30	I
D	91	174	0.15	10	4.5	44	I
E	95	266	0.1	8	1.0	41	I
F	95	132	0.5	13	1.3	31	I
G	94	302	0.3	7	1.0	20	I
H	100	480	0.1	8	1.2	42	I
I	100	345	0.02 以下			0	I
J	100	65	測定不可 0.02 以下			0	I

以下、使用例により本発明の効果を説明する。

使用例1

試料D、Fを各々70gと乳糖(DMV製、100メッシュ)280gをポリ袋中にて3分間混合した後、局方ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業製)1.75g加え、更に30秒間混

合したものを、菊水製作所製RT-S-9型ロータリー打錠機で8mmφ、12Rの枠を用いて回転速度25rpmで打錠成形し、重量200mg錠を得た。その結果を第3表に示す。

比較使用例1

前出の「アビセルPH-101」を試料Kとし、使用例1と同様にして打錠成形した。結果を第3表に示す。

比較使用例2

市販微結晶セルロース「アビセルPH-301」(旭化成工業製)を使用例1と同様にして打錠成形した。結果を第3表に示す。

以下余白

第3表

	試料名	成形圧 (kgf/cm ²)	重量 バラツキ (%)	硬 度 (kg)
使用例1	D	500	1.31	3.5
		1000	1.26	6.9
		1500	1.03	8.5
	F	500	0.31	2.9
		1000	0.36	5.8
		1500	0.48	7.9
比較 使用例1	K	500	0.47	4.9
		1000	0.64	8.7
		1500	0.57	11.4
比較 使用例2	L	500	0.45	2.2
		1000	0.47	5.2
		1500	0.39	7.2

第3表を見ると、試料D、Fを用いた錠剤の硬度は各成形圧における試料K、Lのそれと比較すると、Kよりは低いもののLよりは高いことがわかる。又、重量バラツキは混合粉体の打錠機の臼入の充填性の尺度となる値で、一般的には混合粉

体の流動性を示す値でもあるが、試料FはK、Lよりその値が低い。

つまり本発明による多孔性セルロース粒子は医薬品製剤等の直接打錠用の圧縮成形助剤としての優秀な性質を有している。

使用例2

直径10μm以下の真球状ナイロン粒子(12ナイロンパウダー)1gを界面活性剤ツィーン80(片山化学工業製)を少量用いて純水24g中に分散させた。このナイロン粒子分散液に試料Dを10g加え、軽く混合した後、80℃で5時間乾燥させたところ、加えたナイロン粒子の97%が試料Dに担持された。

この結果から本発明物質が不溶性固体微粒子の担持体として有効であることがわかる。

特許出願人 旭化成工業株式会社